

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Oktober 2005 (13.10.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/094670 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61B 5/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/DE2005/000539**

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. März 2005 (22.03.2005)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 015 682.4 26. März 2004 (26.03.2004) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND, VERTR. D. D. BUNDESMINISTERIUM F. WIRTSCHAFT UND ARBEIT, D. VERTR. D.D. PRÄSIDENTEN DER PHYSIKALISCHTECHNISCHEN BUNDESANSTALT [DE/DE]; Bundesallee**

100, 38116 Braunschweig (DE). **CHARITE- UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN, GEMEINSAME EINRICHTUNG VON FREIR UNIVERSITÄT BERLIN UND HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU BERLIN KÖRPERSCHAFT DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE]; Schumannstrasse 20/21, 10117 Berlin (DE).**

(72) Erfinder; und

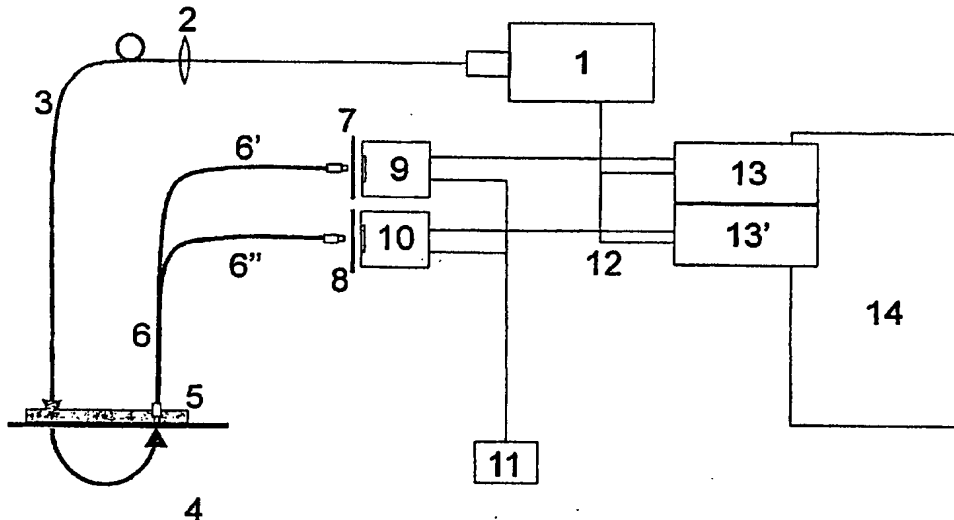
(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): WABNITZ, Hel-drun [DE/DE]; Brahmstrasse 11, 15831 Mahlow (DE). LIEBERT, Adam [PL/PL]; ul. Królowej 'Sniegu, PL-05-509 Piaseczno (PL). MACDONALD, Ralner [DE/DE]; Rodensteinerstrasse 9, 13593 Berlin (DE). STEINBRINK, Jens [DE/DE]; Lychener Strasse 71, 10437 Berlin (DE). OBRIG, Hellmuth [DE/DE]; Choriner Strasse 63, 10435 Berlin (DE).**

(74) **Anwalt: LINS, Edgar; Gramm, Lins & Partner GbR, Theodor-Heuss-Strasse 1, 38122 Braunschweig (DE).**

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title: METHOD AND DEVICE FOR DETECTING A DYE BOLUS INJECTED INTO THE BODY OF A LIVING BEING**

(54) **Bezeichnung: VERFAHREN UND GERÄT ZUR DETEKTION EINES IN DEN KÖRPER EINES LEBEWESENS INJIZIERTEN FARBSTOFF-BOLUS**



(57) **Abstract:** Determinations by perfusion on the body of a living being are possible by detecting a dye bolus injected into the body by irradiating radiation into the body and detecting the response radiation occurring on the surface of the body. The aim of the invention is to make it possible to reliably carry out these determinations with a simple compact and transportable device. To this end, a fluorescent dye is injected, and optical excitation radiation is irradiated into the body, and a temporal relation between a fluorescent radiation, which is triggered by the excitation radiation, and the excitation radiation is measured.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/094670 A1

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Oktober 2005 (13.10.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/094670 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61B 5/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2005/000539

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. März 2005 (22.03.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 015 682.4 26. März 2004 (26.03.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND, VERTR. D. D. BUNDESMINISTERIUM F. WIRTSCHAFT UND ARBEIT, D. VERTR. D.D. PRÄSIDENTEN DER PHYSIKALISCHTECHNISCHEN BUNDESANSTALT [DE/DE]; Bundesallee

100, 38116 Braunschweig (DE). CHARITE- UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN, GEMEINSAME EINRICHTUNG VON FREIR UNIVERSITÄT BERLIN UND HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU BERLIN KÖRPERSCHAFT DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE]; Schumannstrasse 20/21, 10117 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

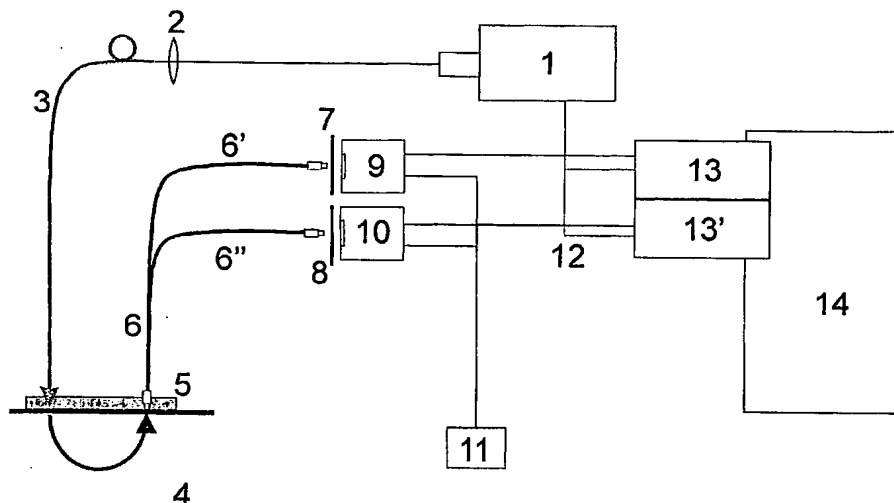
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WABNITZ, Heidrun [DE/DE]; Brahmsstrasse 11, 15831 Mahlow (DE). LIEBERT, Adam [PL/PL]; ul. Królowej 'Sniegu, PL-05-509 Piaseczno (PL). MACDONALD, Rainer [DE/DE]; Rodensteinerstrasse 9, 13593 Berlin (DE). STEINBRINK, Jens [DE/DE]; Lychener Strasse 71, 10437 Berlin (DE). OBRIG, Hellmuth [DE/DE]; Choriner Strasse 63, 10435 Berlin (DE).

(74) Anwalt: LINS, Edgar; Gramm, Lins & Partner GbR, Theodor-Heuss-Strasse 1, 38122 Braunschweig (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR DETECTING A DYE BOLUS INJECTED INTO THE BODY OF A LIVING BEING

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND GERÄT ZUR DETEKTION EINES IN DEN KÖRPER EINES LEBEWESENS INJIZIERTEN FARBSTOFF-BOLUS



(57) Abstract: Determinations by perfusion on the body of a living being are possible by detecting a dye bolus injected into the body by irradiating radiation into the body and detecting the response radiation occurring on the surface of the body. The aim of the invention is to make it possible to reliably carry out these determinations with a simple compact and transportable device. To this end, a fluorescent dye is injected, and optical excitation radiation is irradiated into the body, and a temporal relation between a fluorescent radiation, which is triggered by the excitation radiation, and the excitation radiation is measured.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/094670 A1



(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Perfusionsbestimmungen am Körper eines Lebewesens sind durch Detektion eines in den Körper injizierten Farbstoff-Bolus möglich, indem optische Strahlung in den Körper eingestrahlt und auf der Körperoberfläche auftretende Antwort-Strahlung detektiert wird. Um dies zuverlässig und mit einem einfachen kompakten und transportablen Gerät zu ermöglichen, ist erfindungsgemäss vorgesehen, dass ein fluoreszierender Farbstoff injiziert wird, dass eine optische Anregungsstrahlung in den Körper eingestrahlt wird und dass eine zeitliche Relation zwischen einer durch die Anregungsstrahlung ausgelösten Fluoreszenzstrahlung und der Anregungsstrahlung gemessen wird.

5 Verfahren und Gerät zur Detektion eines in den Körper eines Lebewesens injizierten Farbstoff-Bolus

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Detektion eines in den Körper eines Lebewesens injizierten Farbstoff-Bolus durch Einstrahlung optischer
10 Strahlung in den Körper und Detektion einer auf der Körperoberfläche auftretenden Antwort-Strahlung.

Die Erfindung betrifft ferner ein Gerät zur Detektion eines in den Körper eines Lebewesens injizierten Farbstoff-Bolus mit einer optischen Strahlungsquelle zur Einstrahlung einer optischen Strahlung in den Körper und
15 mit einer Detektionsanordnung zur Detektion einer aus dem Körper austretenden Antwort-Strahlung.

Es ist bekannt, die Durchblutung von Geweben mittels eines Kontrastmittel-Bolus zu untersuchen. Hierbei wird das Kontrastmittel innerhalb einer
20 kurzen Zeit injiziert und der zeitliche Verlauf des Kontrastmittels durch den Körper verfolgt. Bei verminderter Durchblutung, beispielsweise infolge eines teilweisen Verschlusses von Arterien, trifft der Bolus langsamer in einem Zielgebiet ein.

25 Die Standardtechnik zur nicht-invasiven Beurteilung der Durchblutung mit Hilfe eines Kontrastmittel-Bolus ist die Magnet-Resonanz-Bildgebung unter Verwendung von Gd-DTPA (Gadolinium Diethylen Triamin Pentaacetic Acid).

30 Eine andere bekannte Methode ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) unter Verwendung von Radioisotopen.

Diese bekannten Verfahren sind aufgrund der erforderlichen Messvorrichtungen apparativ aufwendig und teuer und können daher nicht zur kontinuierlichen Überwachung von Patienten am Krankenbett, im Operationssaal oder auf der Intensivstation von Kliniken eingesetzt werden.

5

- Es ist bereits untersucht worden, die nicht-invasive Beurteilung der Durchblutung (Perfusion) durch optische Kontrastmittel zu ermöglichen. Ein für den Einsatz am Menschen zugelassener Farbstoff ist beispielsweise Indocyaningrün (ICG). Ein derartiger Farbstoff lässt sich im Gewebe mit Hilfe
- 10 der diffusen Nahinfrarot-Reflektometrie oder der diffusen Nahinfrarot-Spektroskopie erfassen, sodass der zeitliche Verlauf eines Farbstoff-Bolus in ähnlicher Weise wie mit den oben erwähnten Verfahren verfolgt werden kann. Optische Messverfahren hätten den Vorteil, dass sie mit weniger Aufwand und mit kompakten und transportablen Messvorrichtungen realisierbar sind. Ein besonderer Bedarf besteht für die Ermittlung von Gefäß-
- 15 verschlüssen im Gehirn, sodass untersucht worden ist, ob sich das optische Verfahren am Kopf ausführen lässt. Die Methode der Nahinfrarot-Spektroskopie am Kopf verwendet kontinuierliches Licht, das mit einer Faser bzw. einem Faserbündel zur Kopfoberfläche geführt wird. Die diffuse Reflexion des nahinfraroten Lichts wird im Abstand von einigen Zentimetern (z. B. 3 cm) auf der Kopfoberfläche gemessen. Das detektierte Licht durchläuft verschiedene Schichten, insbesondere Haut und Knochen und wird dabei gestreut und absorbiert. Beim Erwachsenen haben die über der Großhirnrinde liegenden Gewebeschichten einer erhebliche Dicke
- 20 (ungefähr 1 cm), sodass nur ein kleiner Anteil des eingestrahlten Lichts zum darunter liegenden Kortex gelangt, dessen Perfusion primär von den Interesse ist. Auf diesem Weg ist somit keine Messgröße zu gewinnen, die Informationen ausschließlich über den Kortex enthält.
- 25
- 30 Der beispielsweise verwendbare Farbstoff ICG ist ein „Blood-pool agent“, d. h. der Farbstoff verbleibt im Blut und bindet sich nicht an Gewebe. Seine Konzentration im Körper nimmt in dem Maße wieder ab, wie er über die

Leber abgebaut wird. Der Farbstoff wird intravenös injiziert und gelangt über die rechte Herzkammer in den Lungenkreislauf und anschließend über die linke Herzkammer in den Körperkreislauf und somit sowohl in den Kortex als auch in die darüber liegenden (extrazerebralen) Haut- und Kno-
5 chenschichten. Der Farbstoff-Bolus hat beim Eintreffen im Kopf eine zeitliche Breite von 10 Sekunden. Er trifft im Kortex früher als in den extrazerebralen Schichten ein. Bei intakter Blut-Hirn-Schranke verlässt er den Kortex schnell wieder, während das Auswaschen z. B. in der Haut deutlich langsamer erfolgt. Eine solche Kinetik ist auch von den kernspintomographischen Untersuchungen mit Kontrastmittel (Gd-DTPA) bekannt.
10 Das Eintreffen des Bolus in einem bestimmten Hautareal ist von der lokalen Gefäßverteilung abhängig und damit inhomogen. Wenn das Messsignal erhebliche Signalanteile aus der Haut enthält, kann die Kinetik des Kontrastmittel-Bolus deshalb keine relevante Information über die Durchblutung des Kortex liefern.
15

Es sind Verfahren entwickelt und veröffentlicht worden, um einen tiefen aufgelösten Nachweis von Absorptionsänderungen und damit eine Separation von Signalanteilen aus dem Kortex und darüber liegenden Schichten zu erreichen. Hierzu sind auch kurze Laserimpulse verwendet worden,
20 um die diffuse Reflexion zeitaufgelöst zu detektieren. Dabei ist der zeitliche Abstand des Antwortsignals in seiner zeitlichen Verteilung berücksichtigt worden, indem beispielsweise das Integral, ein mittlerer zeitlicher Abstand oder die zeitliche Varianz (Breite der Antwortkurve) ermittelt worden
25 sind. Eine exakte Trennung von Signalanteilen, die aus intra- und extrazerebralen Schichten herrühren, ist auch bei diesen Methoden nicht möglich. Der diffusen Reflexion sind nämlich alle Veränderungen in den Absorptions- und Streueigenschaften des durchstrahlten Gewebes aufgeprägt, also nicht nur die durch den Farbstoff-Bolus bedingten Absorptionsänderungen. Das betrifft insbesondere physiologische Einflussgrößen, wie z. B.
30 Herzschlag und Atmung, die damit die Analyse der Signalantwort auf den Bolus erschweren. Darüber hinaus ändert sich die diffuse Reflexion durch

den Farbstoff-Bolus in der Größenordnung von 10 %. Die Unsicherheiten durch die oben erwähnten physiologischen Einflussgrößen beziehen sich jedoch stets auf die volle Größe des Signals, sodass der Dynamikbereich des Nutzsignals erheblich beeinträchtigt wird.

5

Es ist erwogen worden, eine weiterführende Analyse zur tiefen aufgelösten Bestimmung von Absorptionsänderungen durchzuführen. Dies setzt jedoch die Kenntnis der Absorptions- und Streukoeffizienten der verschiedenen Gewebetypen voraus, die jedoch für die Untersuchung am Lebewesen in der Praxis zumindest teilweise nicht ermittelt werden können.

10

Es besteht somit ein erhebliches Bedürfnis, einen injizierten Farbstoff-Bolus mit einem einfachen kompakten und transportablen Gerät zu ermöglichen.

15

Zur Lösung dieser Aufgabe ist erfindungsgemäß ein Verfahren der eingangs erwähnten Art dadurch gekennzeichnet, dass ein fluoreszierender Farbstoff injiziert wird, dass eine optische Anregungsstrahlung in den Körper eingestrahlt wird und dass eine zeitliche Relation zwischen einer durch die Anregungsstrahlung ausgelösten Fluoreszenzstrahlung und der Anregungsstrahlung gemessen wird.

20

Zur Lösung der genannten Aufgabe ist ferner ein Gerät der eingangs erwähnten Art dadurch gekennzeichnet, dass die optische Strahlungsquelle zur Aussendung von Pulsen eine Anregungsstrahlung mit einer ersten Frequenz ausgebildet, die Detektionsanordnung zur Detektion einer Antwort-Strahlung mit einer von der ersten Frequenz verschiedenen zweiten Frequenz ausgelegt und zur Bestimmung einer zeitlichen Relation zwischen der ausgesandten Anregungsstrahlung und wenigstens eines Teils der detektierten Antwortstrahlung eingerichtet ist.

25

30

Erfindungsgemäß wird somit eine Fluoreszenzstrahlung detektiert, die durch eine vorzugsweise gepulste Anregungsstrahlung in dem Farbstoff-Bolus aufgrund seiner fluoreszierenden Eigenschaft generiert wird. Gemessen wird dabei ein zeitlich aufgelöstes Antwortsignal, wobei mindestens der zeitliche Abstand eines Teils des Antwortsignals von dem auslösenden Anregungspuls als Maß für die Laufzeit des Fluoreszenzsignals durch die Gewebeschichten bestimmt wird. Die gepulste Anregungsstrahlung hat vorzugsweise eine Pulsdauer von einigen Pikosekunden (ps). Die Zeitauflösung des generierten Fluoreszenzsignals liegt im Nanosekundenbereich oder vorzugsweise im Pikosekundenbereich.

Die Detektion der Fluoreszenzstrahlung hat den Vorteil, dass sie spezifisch für den injizierten Farbstoff ist, also nur dann vorhanden ist, wenn sich der injizierte Farbstoff in dem durchstrahlten Gewebe befindet. Für die Fluoreszenzstrahlung treten daher prinzipiell andere Signalverläufe auf als bei der diffusen Reflexion. Darüber hinaus entstehen für die zeitlichen Abstände des Fluoreszenzlichts von dem generierenden Anregungspuls (entsprechend der Laufzeit der Fluoreszenzphotonen durch den das Gewebe) Besonderheiten auf, die es ermöglichen, zwischen intrazerebralen und extrazerebralen Bolus-Antworten zu differenzieren. So nimmt beispielsweise die mittlere Laufzeit des Fluoreszenzlichts zu Beginn des Farbstoff-Bolus zu, um danach deutlich abzufallen. Ein derartiges Verhalten zeigt reflektiertes Licht nicht. Darüber hinaus kann die Fluoreszenzintensität auch über einen deutlich größeren Dynamikbereich als die diffuse Reflexion verfolgt werden, da die Fluoreszenzintensität keinem notwendigerweise bestehenden Untergrundsignal überlagert ist. Erfindungsgemäß wird ein Farbstoff verwendet, der unspezifisch ist, also nicht an spezielle Zellen bindet, wie dies bei beispielsweise an bestimmte Krebszellen bindenden Fluoreszenzmarkern der Fall ist. Der verwendete Farbstoff ist vorzugsweise ein Blood-pool agent.

Grundsätzlich ist für Gewebeuntersuchungen der Einsatz fluoreszierender Farbstoffe bereits bekannt. Hiervon unterscheidet sich die vorliegende Erfindung durch die zeitlich aufgelöste Ermittlung der Fluoreszenzantwort auf einen Anregungspuls mit den Besonderheiten, die sich aus dem Verlauf der Detektion des Farbstoff-Bolus ergeben.

Die Erfindung lässt sich nicht nur für die, allerdings eine hohe Relevanz aufweisende, Untersuchung im Hirnbereich verwenden, sondern auch für die Beurteilung der Perfusion anderer, unterhalb der Körperoberfläche liegende Organe, insbesondere auch der Lunge.

Die Erfindung ermöglicht zahlreiche weitere Bestimmungen, wie beispielsweise der Dicke der extrazerebralen Gewebeschicht und der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke anhand einer Analyse der Kinetik des Auswaschens des Farbstoffes.

Sofern erforderlich, kann die Erfindung mit mehreren Sende- und Empfangsoptoden verfeinert werden, wobei die mehreren Optoden auch in unterschiedlichen Abständen angeordnet sein können.

Die Messung der zeitlichen Relation bzw. des zeitlichen Verlaufs der Fluoreszenzantwort kann auch durch Verwendung von hochfrequent moduliertem Licht erfolgen, wenn im Antwortsignal der Modulationsgrad und die Phase bestimmt werden.

Eine Verfeinerung der Fluoreszenzmessung kann dadurch erfolgen, dass das Fluoreszenzsignal spektral analysiert wird. Spezielle Farbstoffe verändern ihre Fluoreszenzfrequenz wenn sie am Blut angelagert werden. Doch die Feststellung der dadurch bewirkten Frequenzänderung kann daher auf die Herkunft der Fluoreszenzstrahlung aus am Blut angelagertem Farbstoff geschlossen werden.

Besonders zweckmäßig ist es, die erfindungsgemäße Messung der Fluoreszenzantwort mit einer an sich bekannten Messung der diffusen Reflexi-

on der Anregungsstrahlung zu kombinieren. Mit den daraus bei Anwendung bekannte Auswertungsmethoden erhältlichen Informationen können die aus der erfindungsgemäßen Messung der Fluoreszenzantwort ermittelten Informationen ergänzt und verifiziert werden.

5

Die Erfindung soll im Folgenden anhand eines in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert werden. Es zeigen:

10

Figur 1 eine schematische Darstellung eines Ausführungsbeispiels eines erfindungsgemäßen Geräts

15

Figur 2 eine Kurvendarstellung für das Spektrum der Anregungswellenlängen und Emissionswellenlängen für den Farbstoff ICG

20

Figur 3 eine Darstellung der mittleren Photonen-Flugzeit der Fluoreszenzphotonen und der reflektierten Photonen beim Durchwandern des Farbstoff-Bolus

Figur 4 eine Darstellung der Änderung der Varianz der detektierten Flugzeit für die Fluoreszenzphotonen und die reflektierten Photonen.

25

Figur 1 zeigt einen Halbleiterlaser 1, der Lichtpulse mit einer Breite im Pikosekundenbereich und einer Wellenlänge von 780 nm aussendet. Der Ausgangsstrahl wird mit einer Linse 2 in einen Lichtleiter 3 eingekoppelt und auf einen zu untersuchenden Körper 4 eines Lebewesens gerichtet.

30 Der Lichtleiter 3 endet in einer Halterung 5, die auch ein Detektions-Lichtleiterbündel 6 aufnimmt. Die Lichtleiter 3, 6 können durch die Halterung 5 mit der Haut des zu untersuchenden Körpers 4 in Kontakt gebracht

werden und stehen zweckmäßigerweise senkrecht auf der Hautoberfläche.

Das Lichtleiterbündel 6 teilt sich auf in einen ersten Detektions-Lichtleiter 6' und einen zweiten Detektions-Lichtleiter 6".

Der erste Detektions-Lichtleiter 6' ist mit einem Hochpassfilter 7 versehen, mit dem die Wellenlänge des Halbleiterlasers 1 unterdrückbar ist.

Der zweite Detektor-Lichtleiter 6" weist ein Abschwächungsfilter 8 auf. An beide Detektor-Lichtleiter 6', 6" ist jeweils ein Detektor 9, 10 in Form eines Fotovervielfachers angeschlossen, die beide durch eine Hochspannungsquelle 11 mit der erforderlichen Hochspannung versorgt werden. Die Fotovervielfacher können einzelne Photonenpulse detektieren. Ihre Ausgänge sind an eine Zählelektronik 13 angeschlossen, die durch einen vom Halbleiterlaser 1 ausgesandten Impuls über Starteingänge 12 gestartet wird, um den zeitlichen Abstand der in den Detektoren 9, 10 detektierten Photonen von dem Anregungsimpuls des Halbleiterlasers 1 zu bestimmen. Die so ermittelten Photonenlaufzeiten gelangen in einen Rechner 14, der in Form eines Personal Computers ausgebildet sein kann.

Das in Figur 1 dargestellte Gerät wird zur Detektion einer injizierten Farbstoff-Bolus verwendet. Der Farbstoff-Bolus wird beispielsweise in die Armbeugen-Vene injiziert. Als geeigneter fluoreszierender Farbstoff kommt Indocyaningrün (ICG) in Betracht.

Figur 2 zeigt das Anregungsspektrum für ICG, dessen Maximum bei etwa 780 nm liegt. Figur 2 lässt ferner das Emissionsspektrum von ICG erkennen, dessen Maximum bei etwa 810 nm liegt.

30

Die verwendete Anregungswellenlänge von 780 nm liegt somit im Anregungsmaximum von ICG. Die Messungen der Fluoreszenzstrahlung sind

mit einem Filter 7 durchgeführt worden, dessen Durchlasswert bei etwa 820 nm beginnt, um einen sicheren Abstand zur Anregungsstrahlung zu gewährleisten.

- 5 Der Aufbau in Figur 1 verdeutlicht, dass neben der Fluoreszenzmessung im Detektor 9 auch eine Reflexionsmessung im Detektor 10 durchgeführt wird. In beiden Fällen werden die Photonen-Flugzeiten gemessen, also der zeitliche Abstand zwischen dem ausgesandten Anregungsimpuls des Halbleiterlasers 1 und in den Detektoren 9, 10 detektierten Antwortphoto-
- 10 nen.

- Figur 3 zeigt die gemessene mittlere Flugzeit für die Fluoreszenzphotonen und die Photonen des reflektierten Lichtes beim Durchlaufen des Farbstoff-Bolus, der die Großhirnrinde nach etwa 60 Sekunden nach der Injektion durchläuft.
- 15

- Figur 3 lässt erkennen, dass zu Beginn der Detektion des Farbstoff-Bolus die Laufzeit der Fluoreszenzphotonen signifikant ansteigt und nach dem Ende des Farbstoff-Bolus, der eine Breite von etwa 10 Sekunden aufweist, stark abfällt, um dann durch Eintreten des Farbstoffs in extrazerebrale Schichten wieder anzusteigen.
- 20

- Demgegenüber zeigt die Messung des reflektierten Lichtes beim Durchtreten des Farbstoff-Bolus lediglich eine Verminderung der Laufzeit, die danach langsam wieder ansteigt. Die Kurven lassen erkennen, dass die Messung nur der reflektierten Photonen keine eindeutige Lokalisation der Breite des Bolus ermöglicht, da Effekte des extrazerebralen Gewebes sofort überlagert werden.
- 25

- 30 Figur 4 lässt ferner erkennen, dass die Varianz, also die Abweichungen der Messungen der Flugzeit beim Durchtritt des Bolus für die Fluores-

10

zenzphotonen signifikant abnimmt, während ein derartiger Effekt für das reflektierte Licht praktisch nicht zu beobachten ist.

Bereits an diesen Beispielen ist erkennbar, dass sich die Fluoreszenzpho-
5 tonen beim Durchwandern des Farbstoff-Bolus deutlich anders verhalten
als das reflektierte Licht, und daher eine bessere Differenzierung, bei-
spielsweise zwischen intrazerebralen und extrazerebralen Effekten, er-
möglichst.

10

15

20

25

30

35

40

5 Ansprüche

1. erfahren zur Detektion eines in den Körper eines Lebewesen injizierten Farbstoff-Bolus durch Eintrahlung optischer Strahlung in den Körper (4) und Detektion einer auf der Körperoberfläche auftretenden Antwort-Strahlung, **dadurch gekennzeichnet, dass** ein fluoreszierender Farbstoff injiziert wird, dass eine optisch Anregungsstrahlung in den Körper eingestrahlt wird und dass eine zeitliche Relation zwischen einer durch die Anregungsstrahlung ausgelösten Fluoreszenzstrahlung und der Anregungsstrahlung gemessen wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Anregungsstrahlung als ein kurzer Puls ausgesandt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass ein zeitlicher Verlauf der durch die Anregungsstrahlung ausgelösten Fluoreszenzstrahlung bestimmt wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass zur Detektion der Fluoreszenzstrahlung die Frequenz der Anregungsstrahlung durch eine Filterung abgeblockt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass gleichzeitig und parallel eine Detektion der reflektierten Anregungsstrahlung vorgenommen wird.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektion der reflektierten Anregungsstrahlung ebenfalls zeitaufgelöst vorgenommen wird.
- 5 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die detektierte Fluoreszenzstrahlung durch eine Bestimmung der Verteilung der gemessenen zeitlichen Relation ausgewertet wird.
- 10 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass ein Anstieg der Verteilung als Indikator für den Beginn des Farbstoff-Bolus verwendet wird.
- 15 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Einstrahlung der Anregungsstrahlung in den Körper (4) am Kopf zur Untersuchung des Hirns vorgenommen wird.
- 20 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Einstrahlung der Anregungsstrahlung in den Körper (4) im Bereich der Lunge vorgenommen wird.
- 25 11. Gerät zur Detektion eines in dem Körper (4) eines Lebewesens injizierten Farbstoff-Bolus mit einer optischen Strahlungsquelle (1) zur Einstrahlung einer optischen Strahlung in den Körper (4) und mit einer Detektionsanordnung (6-16) zur Detektion einer aus dem Körper (4) austretenden Antwort-Strahlung, **dadurch gekennzeichnet, dass** die optische Strahlungsquelle (1) zur Aussendung einer Anregungsstrahlung mit einer ersten Frequenz und die Detektionsanordnung zur Detektion einer Antwort-Strahlung mit einer von der
- 30 ersten Frequenz verschiedenen zweiten Frequenz und zur Bestimmung einer zeitlichen Relation zwischen der ausgesandten Anre-

gungsstrahlung und wenigstens eines Teils der detektierten Antwort-Strahlung ausgebildet ist.

5 12. Gerät nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die optische Strahlungsquelle (1) im Pulsbetrieb arbeitet.

10 13. Gerät nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektionsanordnung (6-14) zur Detektion eines zeitlichen Verlaufs der durch einen Puls der Anregungsstrahlung ausgelösten Fluoreszenzstrahlung eingerichtet ist.

15 14. Gerät nach einem der Ansprüche 11 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektionsanordnung (6-14) ein optischer Filter (7) zum Abblocken der Anregungsstrahlung aufweist.

20 15. Gerät nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektionsanordnung (6-14) einen zusätzlichen Detektorzweig (6'', 8, 10) zur Detektion reflektierter Anregungsstrahlung aufweist.

25 30 35 16. Gerät nach einem der Ansprüche 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektionsanordnung (6-14) eine Auswertungseinrichtung (14) für zeitliche Änderungen der gemessenen zeitlichen Relation aufweist.

1/4

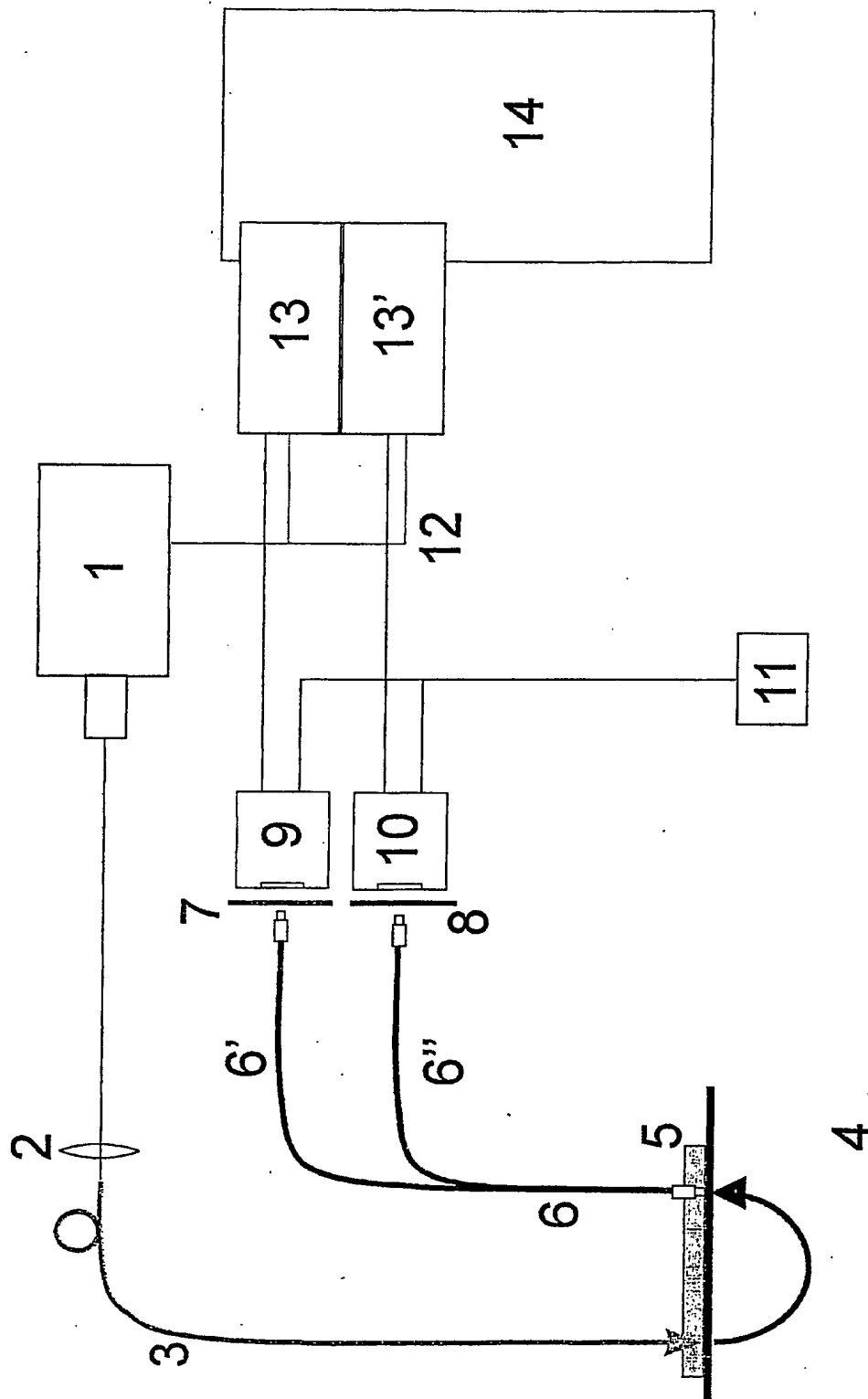


Fig. 1

2/4

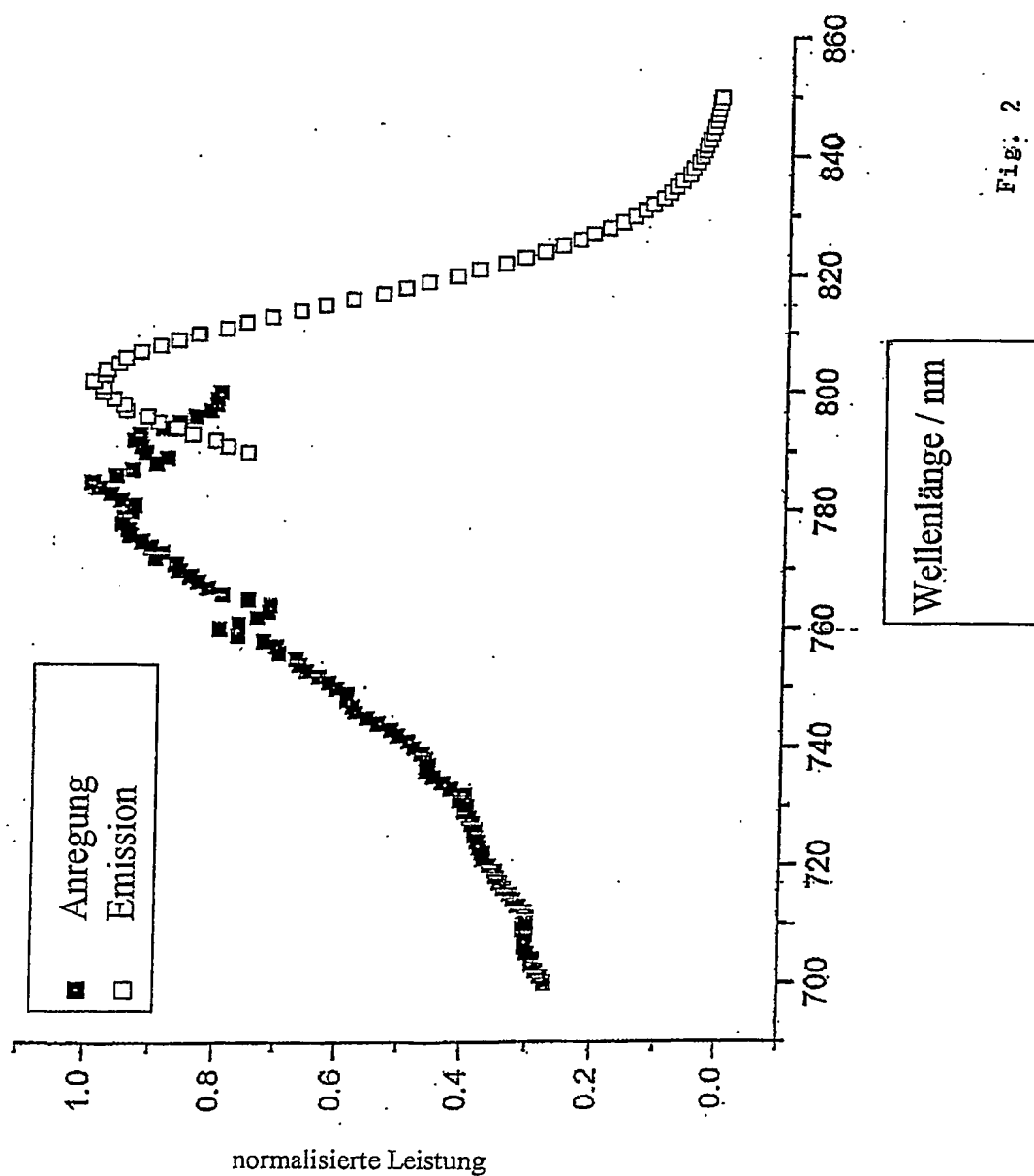
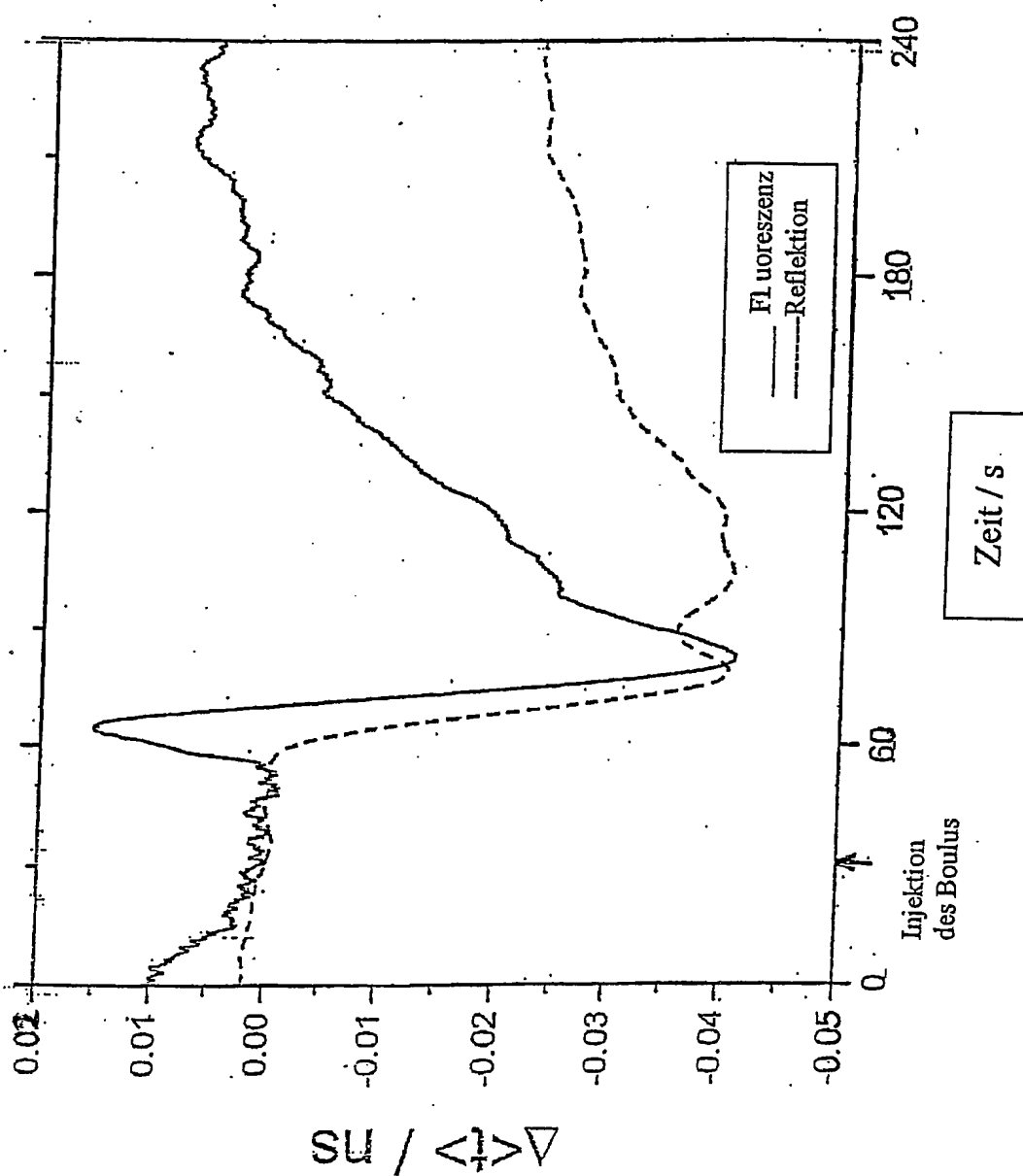


Fig. 2

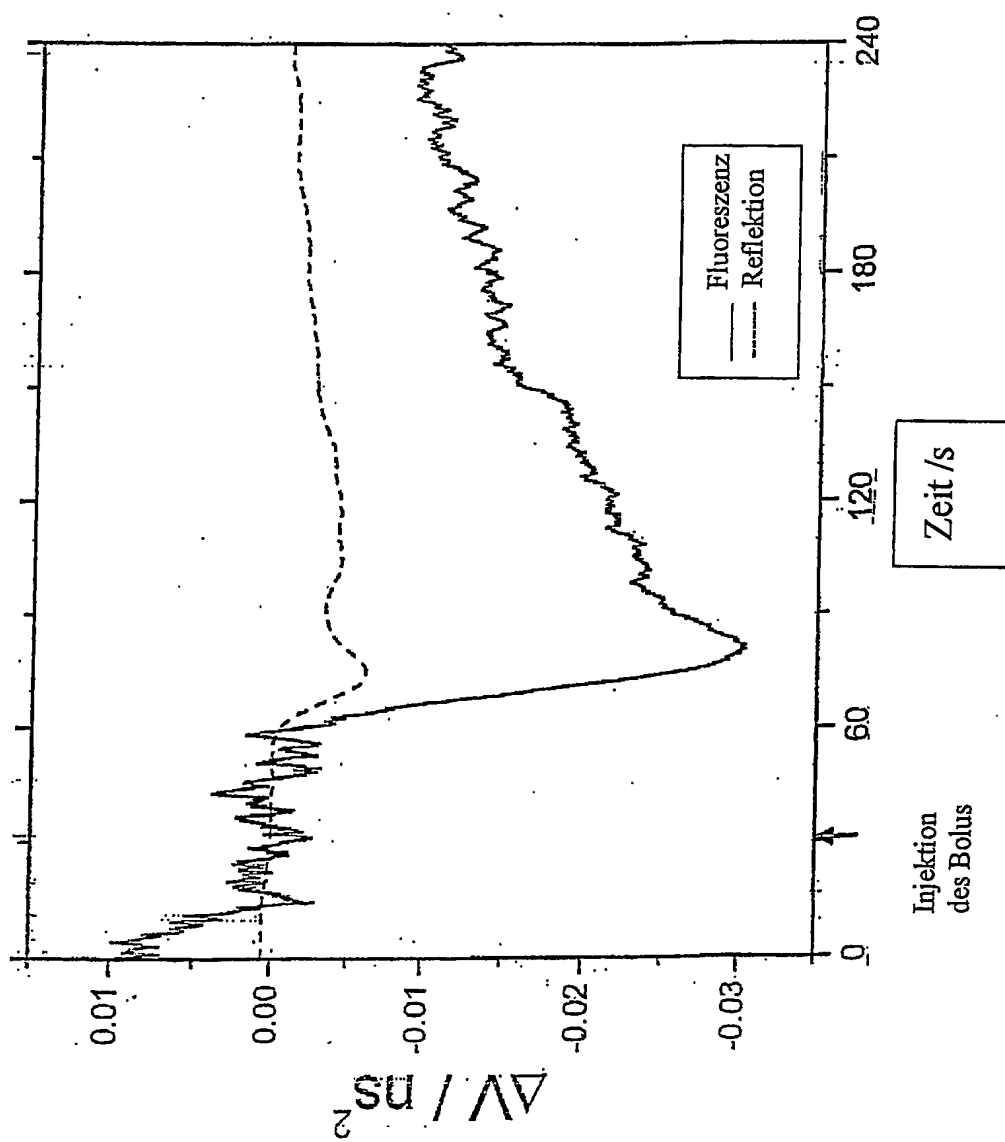
3/4

Fig. 3



4/4

Fig. 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE2005/000539

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WU J ET AL: "TIME-RESOLVED MULTICHANNEL IMAGING OF FLUORESCENT OBJECTS EMBEDDED IN TURBID MEDIA" OPTICS LETTERS, OPTICAL SOCIETY OF AMERICA, WASHINGTON, US, vol. 20, no. 5, 1 March 1995 (1995-03-01), pages 489-491, XP002005026 ISSN: 0146-9592 the whole document	11-16

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 2005

Date of mailing of the international search report

08/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bernas, Y

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE2005/000539

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by surgery (injection).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2005/000539

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1-10
weil sie sich auf Gegenstände beziehen; zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers(Injektion)
2. ☐ Ansprüche Nr. ...
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. ...
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. ...
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2005/000539

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61B5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WU J ET AL: "TIME-RESOLVED MULTICHANNEL IMAGING OF FLUORESCENT OBJECTS EMBEDDED IN TURBID MEDIA"</p> <p>OPTICS LETTERS, OPTICAL SOCIETY OF AMERICA, WASHINGTON, US, Bd. 20, Nr. 5, 1. März 1995 (1995-03-01), Seiten 489-491, XP002005026 ISSN: 0146-9592 das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	11-16

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. Juni 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/07/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bernas, Y

PATENT COOPERATION TREATY

33

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LINS, Edgar
Gramm, Lins & Partner GbR
Theodor-Heuss-Strasse 1
38122 Braunschweig
Germany

Date of mailing (day/month/year) 21 July 2005 (21.07.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 454-60 PCT-1	
International application No. PCT/DE2005/000539	International filing date (day/month/year) 22 March 2005 (22.03.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input checked="" type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address OBRIG, Helmut Choriner Strasse 63 10435 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input type="checkbox"/> the person	<input checked="" type="checkbox"/> the name	<input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence
Name and Address OBRIG, Hellmuth Choriner Strasse 63 10435 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input checked="" type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer M. OUCHOUKHI (Fax : 338 89 75)
Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Telephone No. (41-22) 338 8566

PATENT COOPERATION TREATY

33

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LINS, Edgar
Gramm, Lins & Partner GbR
Theodor-Heuss-Strasse 1
38122 Braunschweig
Germany

Date of mailing (day/month/year) 21 July 2005 (21.07.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 454-60 PCT-1	
International application No. PCT/DE2005/000539	
International filing date (day/month/year) 22 March 2005 (22.03.2005)	

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address LIEBERT, Adam Brauhoffstrasse 6 10587 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☒ the nationality ☒ the residence

Name and Address LIEBERT, Adam ul. Królowej 'Sniegu PL-05-509 Piaseczno Poland	State of Nationality PL	State of Residence PL
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer M. OUCHOUKHI (Fax : 338 89 75)
Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Telephone No. (41-22) 338 8566

PATENT COOPERATION TREATY

33

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LINS, Edgar
Gramm, Lins & Partner GbR
Theodor-Heuss-Strasse 1
38122 Braunschweig
Germany

Date of mailing (day/month/year) 21 July 2005 (21.07.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 454-60 PCT-1	
International application No. PCT/DE2005/000539	International filing date (day/month/year) 22 March 2005 (22.03.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

WABNITZ, Heidrun
Brahmsstrasse 11
15831 Mahlow
Germany

EPO-DG 1

10. 08. 2005

TEAM 14

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

WABNITZ, Heidrun
Brahmsstrasse 11
15831 Mahlow
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer M. OUCHOUKHI (Fax : 338 89 75)
Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Telephone No. (41-22) 338 8566